

# Prise en charge des candidémies

Recommandations IDSA, CID 2009

Clinical Practice Guidelines for the Management  
of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious  
Diseases Society of America

Peter G. Pappas,<sup>1</sup> Carol A. Kauffman,<sup>2</sup> David Andes,<sup>4</sup> Daniel K. Benjamin, Jr.,<sup>5</sup> Thierry F. Calandra,<sup>11</sup>  
John E. Edwards, Jr.,<sup>6</sup> Scott G. Filler,<sup>6</sup> John F. Fisher,<sup>7</sup> Bart-Jan Kullberg,<sup>12</sup> Luis Ostrosky-Zeichner,<sup>9</sup>  
Annette C. Reboli,<sup>9</sup> John H. Rex,<sup>13</sup> Thomas J. Walsh,<sup>10</sup> and Jack D. Sobel<sup>3</sup>

Dr J. PERNY  
Réanimation Médicale - Hôpital Brabois

# GENERALITES

# Epidémiologie

- ▶ 4<sup>ème</sup> cause de septicémie nosocomiale aux USA
- ▶ 7<sup>ème</sup> en Europe
- ▶ Incidence moyenne variable : 2,1 à 38,2 /1000 admissions de réanimation
  
- ▶ Morbi-mortalité et cout élevés
  - Facteur indépendant de mortalité
  - Mortalité attribuable jusqu'à 40-50%
  - Durée de séjour : +7 à 17 jours
  - Surcout : 39000 \$

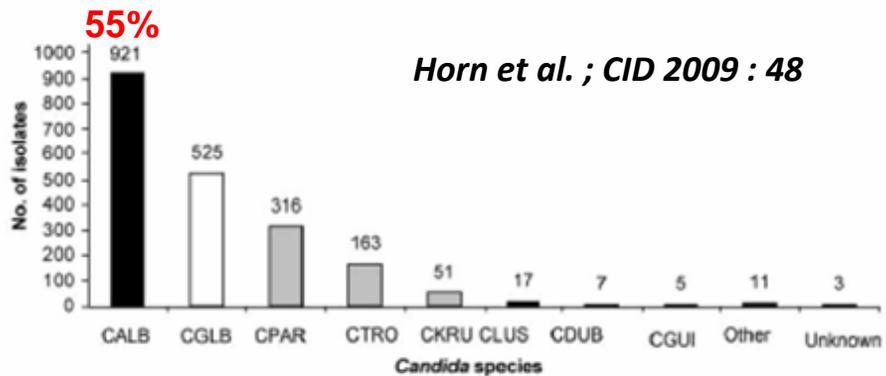
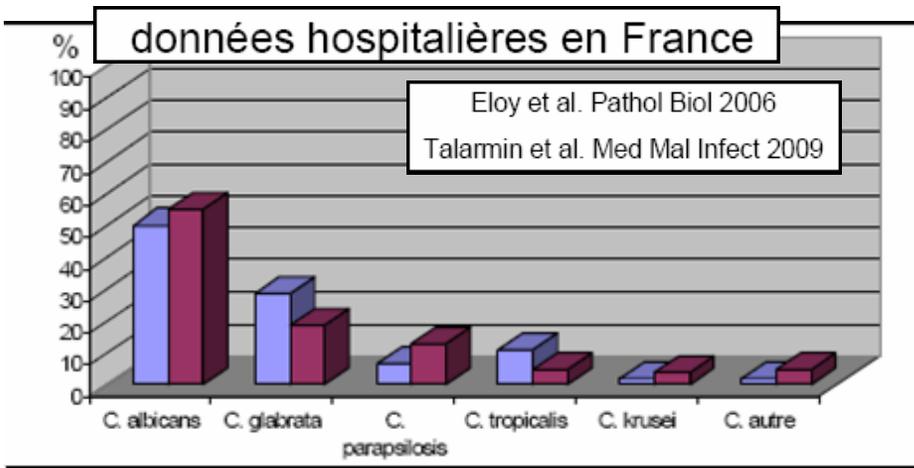
- *Falagas ME et al. Eur J Clin Microbiol Infec Dis 2006*
- *Leleu et al. J. Crit care 2002*
- *Bougnoux et al. Intensive Care med 2008*

# Facteurs De Risque

- Antibiothérapie
    - large spectre
    - Active sur les anaérobies
  - Présence d'un cathéter veineux central
  - Nutrition parentérale
  - Chirurgie récente
  - Colonisation à candida
  - Insuffisance rénale
  - Epuration extra-rénale
- Neutropénie
  - Traitements immunosuppresseurs
    - chimiothérapie,
    - glucocorticoïdes,
    - traitements immunomodulateurs
  - Age
  - Durée de séjour en réa
  - Score de gravité élevé
  - Ventilation mécanique

# Espèce en cause

- ▶ *Candida albicans*
  - environ 50% des candidémies



Species	Distribution
<b><i>Candida albicans</i></b>	<b>174 (57%)</b>
<i>Candida glabrata</i>	51 (17%)
<i>Candida parapsilosis</i>	23 (7.5%)
<i>Candida krusei</i>	16 (5.2%)
<i>Candida tropicalis</i>	15 (4.9%)
<i>Candida kefyr</i>	11 (3.6%)
<i>Candida guilliermondii</i>	5 (1.6%)
<i>Candida lusitanae</i>	2 (0.7%)
Other <i>Candida</i> species	8 (2.6%)
<b>Total</b>	<b>305</b>

Leroy O. Crit Care Med 2009;37;1612

# Espèces En Cause

- ▶ Émergence de candidémies à candida « non albicans »
  - C. glabrata, parapsilosis, tropicalis, krusei.. ⇔ 30%
    - Chez les patients neutropéniques
    - En réanimation
  - Facteurs prédictifs ; facteurs favorisants??
    - Aucun
      - *Chow et al, Crit Care Med 2008; 36:1993-1998*
    - Traitement par fluconazole
    - Voie veineuse centrale
    - Chirurgie digestive
      - *E. Geoffrey Playford et al. Crit Care Med 2008;36:2034-2039*
      - *Chow et al. CID 2008;46:1206-13*

# Candida et antifungiques

**Table 3. General patterns of susceptibility of *Candida* species.**

Species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Flucytosine	Amphotericin B	Candins
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R <sup>a</sup>
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

**NOTE.** I, intermediately susceptible; R, resistant; S, susceptible; S-DD: susceptible dose-dependent.

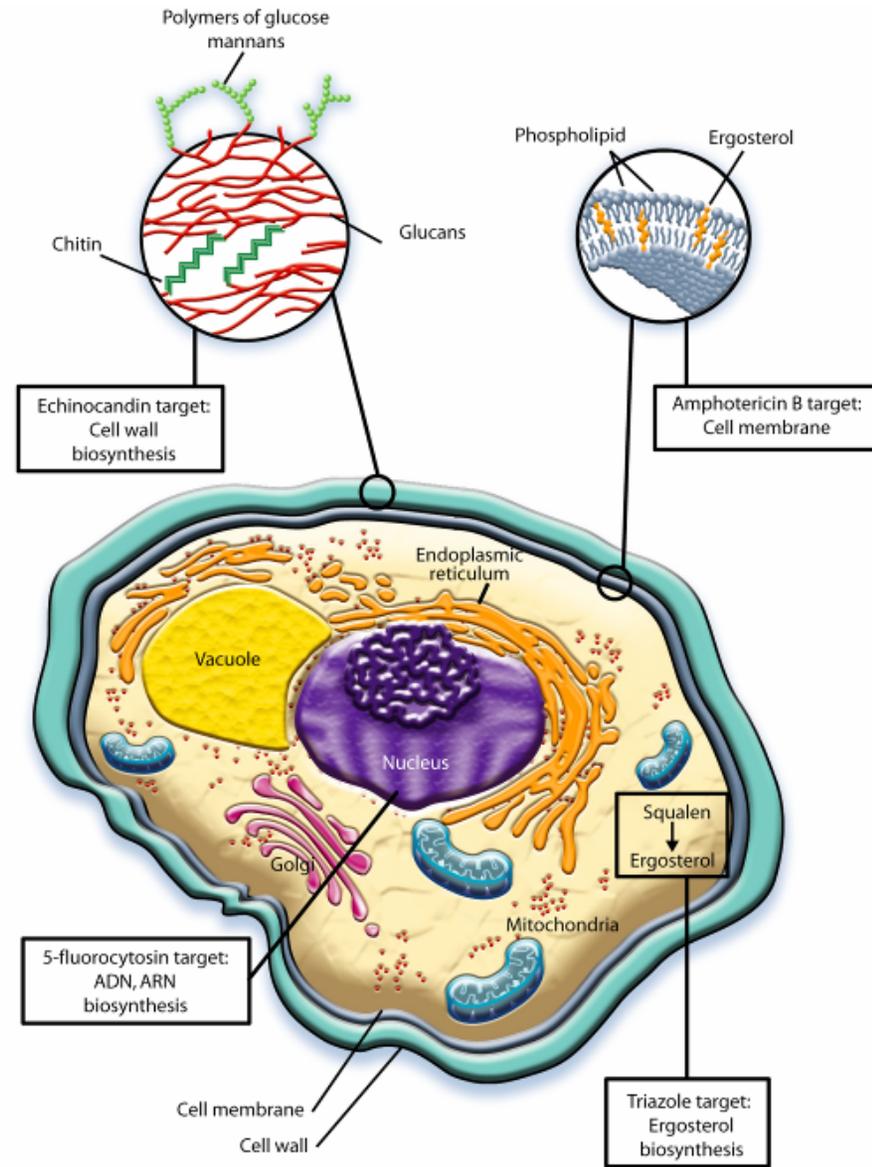
<sup>a</sup> Echinocandin resistance among *C. parapsilosis* isolates is uncommon.

# Place des nouveaux antifongiques

- ▶ Ampho B et dérivés
- ▶ Fluconazole
- ▶ Caspofungine

vs

- ▶ Nouvelles candines
  - Anidulafungine
  - micafungine
- ▶ Azolés (voriconazole)



# Recommandations américaines

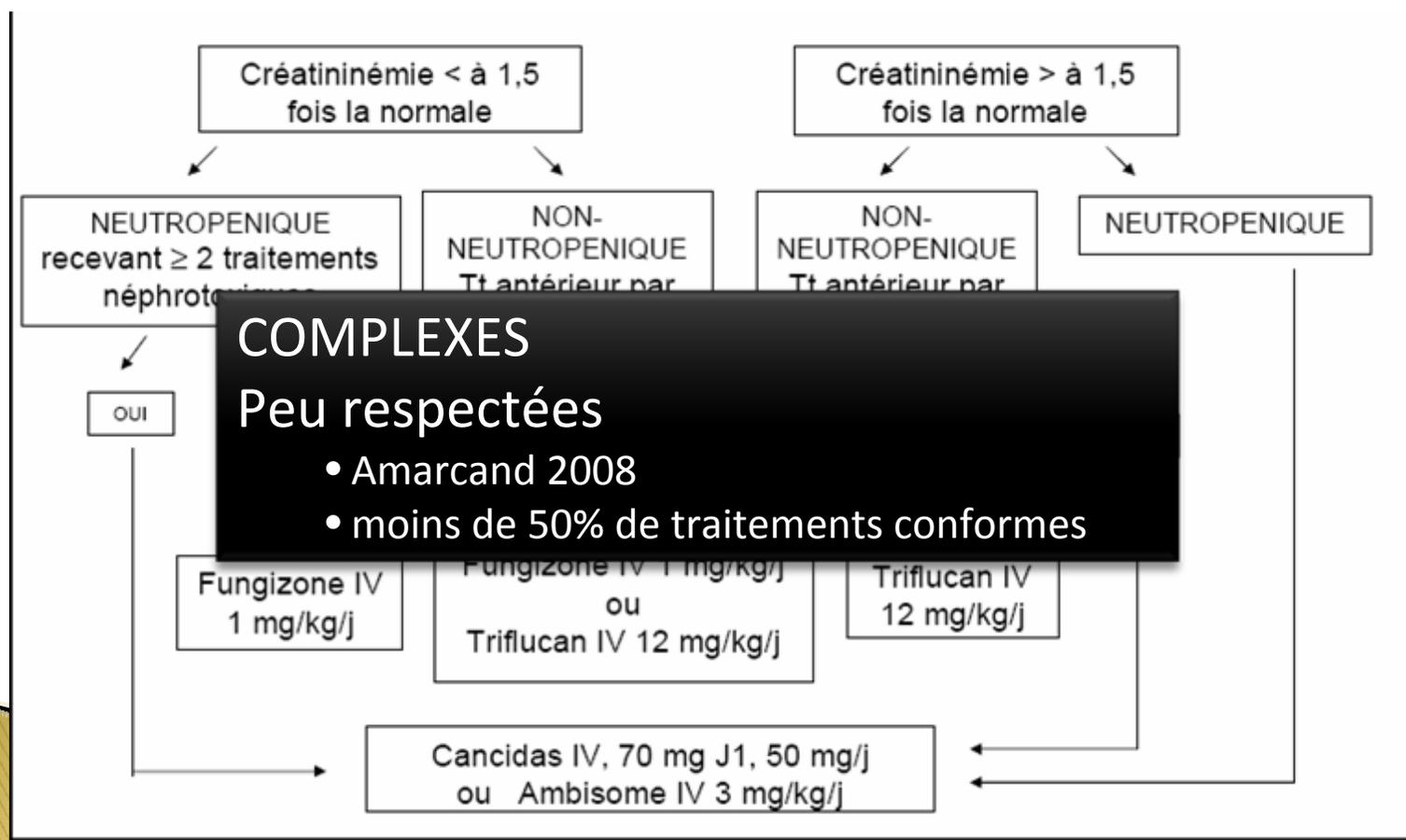
- ▶ IDSA 2004 :
  - Neutropénie
  - Ampho B ; L-ampho B ; caspofungine ; fluconazole

Condition	Therapy	
	Primary	Alternative
Candidemia		
Nonneutropenic adults	AmB 0.6–1.0 mg/kg per day iv; or Flu 400–800 mg/day iv or po; or Casp <sup>a</sup>	AmB 0.7 mg/kg per day plus Flu 800 mg/day for 4–7 day, then Flu 800 mg/day
Children	AmB 0.6–1.0 mg/kg per day iv; or Flu 6 mg/kg q12 h iv or po	Casp
Neonates	AmB 0.6–1.0 mg/kg per day iv; or Flu 5–12 mg/kg per day iv	Casp
Neutropenia	AmB 0.7–1.0 mg/kg per day iv; or LFAmB 3.0–6.0 mg/kg per day; or Casp	Flu 6–12 mg/kg per day iv or po

# Recommandations françaises

## ► SFAR 2004 :

- neutropénie, fonction rénale, exposition azolé, néphrotoxiques
- Ampho B ; L-ampho B ; caspofungine ; fluconazole

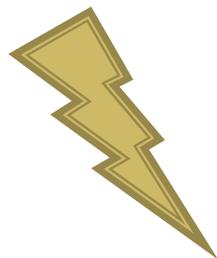


# Nouvelles recommandations IDSA

Clinical Practice Guidelines for the Management  
of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious  
Diseases Society of America

Peter G. Pappas,<sup>1</sup> Carol A. Kauffman,<sup>2</sup> David Andes,<sup>4</sup> Daniel K. Benjamin, Jr.,<sup>5</sup> Thierry F. Calandra,<sup>11</sup>  
John E. Edwards, Jr.,<sup>6</sup> Scott G. Filler,<sup>5</sup> John F. Fisher,<sup>7</sup> Bart-Jan Kullberg,<sup>12</sup> Luis Ostrosky-Zeichner,<sup>8</sup>  
Annette C. Reboli,<sup>9</sup> John H. Rex,<sup>13</sup> Thomas J. Walsh,<sup>10</sup> and Jack D. Sobel<sup>3</sup>

- ▶ Constitution d'un panel d'expert
- ▶ Revue et analyse de la littérature parue depuis 2004
- ▶ Élaboration de grades de recommandation



**Neutropénie  
État de gravité du patient**

**Table 1. Infectious Diseases Society of America–US Public Health Service Grading System for ranking recommendations in clinical guidelines.**

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for or against use
B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use
C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of evidence	
I	Evidence from $\geq 1$ properly randomized, controlled trial
II	Evidence from $\geq 1$ well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from $>1$ center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

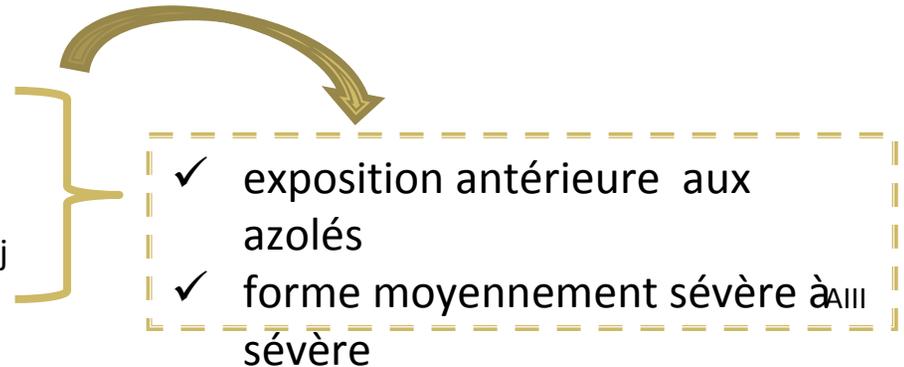
**NOTE.** Adapted from Canadian Task Force on the Periodic Health Examination [15].

# Candidémie avérée

## Patient non neutropénique 1/3

### ▶ EN PREMIERE INTENTION :

- **Fluconazole (AI)** 12 mg/kg puis 6 mg/kg
- **Echinocandine (AI) :**
  - caspofungine 70 mg puis 50 mg
  - Micafungine 100 mg/j
  - Anidulafungine 200 mg puis 100 mg/j



### ▶ ALTERNATIVE

- **Amphotéricine B ou forme lipidique (AI)** 1mg/kg ou 3-5 mg/kg/j
  - Si intolérance aux autres antifongiques
  - Si autres antifongiques non disponibles



Indications  
restreintes

# Candidémie avérée

## Patient non neutropénique 2/3

### ► APRES IDENTIFICATION DU CANDIDA:

- DESESCALADE ++
- Relais échinocandine pour fluconazole :
  - Si souche de candida sensible (AII)
  - Si forme peu grave , évolution favorable (AII)
- *C. glabrata* : Échinocandine (BIII)
  - Poursuite du traitement azolé si sensible (BIII)
  - Relais par azolé si sensible (BIII)
- *C. parapsilosis* : fluconazole (BIII)

⇔ PO

# Candidémie avérée

## Patient non neutropénique 3/3

### ▶ **MESURES ASSOCIEES :**

- **Fond d'œil** systématique la première semaine
- **Retrait des cathéters centraux** : (AII)
  - Systématique
  - dans les 24 heures après le diagnostic
    - Diminution de la durée de candidémie et de la mortalité

Rex RH et al. CID 1995 ; Weinberger et al. J Hosp Infect 2005 ; Liu et al. J infect 2009

### ▶ **DUREE DE TRAITEMENT :**

- **2 semaines après la négativation des hémocultures**
- en l'absence de localisation lres



# Candidémie avérée

## Patient neutropénique 1/3

### ▶ EN PREMIERE INTENTION :

- **Échinocandine** (AII)
  - caspofungine
  - micafungine
- **L-Amphotéricine B** (AII)
- **ALTERNATIVE** : azolé (BIII)
  - Si patient non grave, sans exposition antérieure à un azolé : fluconazole
  - Si couverture antifongique plus large souhaitée : voriconazole

# Candidémie avérée

## Patient neutropénique 2/3

### ▶ APRES IDENTIFICATION DU CANDIDA :

#### ◦ DÉESCALADE :

- possible après réception sensibilité
- *C. glabrata* :
  - Échinocandine préférentiellement (BIII)
  - Poursuite du traitement azolé si sensible (BIII) ⇔ PO
- *C. parapsilosis* :
  - Fluconazole ou Amphotéricine B préférentiellement (BIII)
  - poursuite échinocandine si évolution favorable (BIII)
- *C. krusei* :
  - Echinocandine, vorico ou ampho B (BIII)

# Candidémie avérée

## Patient neutropénique 3/3

- ▶ **Retrait des cathéters centraux à discuter** (BIII)
  - Bénéfice / risque
  - Si candidémie persistante
  
- ▶ **FO**
  
- ▶ **DURÉE DE TRAITEMENT :**
  - 2 semaines après négativation des hémocultures
  - En l'absence de localisations secondaires
  - Après correction de la neutropénie (AIII)

# Candidose présumée



- ✓ Facteur de risque
- ✓ Fièvre sans cause autre
- ✓ Données microbiologiques (colonisation ; antigénémie candida)

## ▶ PATIENT NON NEUTROPÉNIQUE

### ◦ **IDEM CANDIDÉMIE AVÉRÉE** (BIII)

- Fluconazole /Échinocandine (Si patient grave, exposition aux azolés)
- Ampho B/dérivés , si CI aux autres traitements

## ▶ PATIENT NEUTROPENIQUE :

### ◦ **Ampho B/dérivés lipidiques, caspofungine** (AI)

### ◦ Voriconazole ou fluconazole (BI)

- Si patient non grave
- Sauf si prophylaxie par azolé (BII)

# CANDIDEMIE

- Hémocultures régulières
- FO dans la semaine

Patient « GRAVE »

Patient peu grave

EXPOSITION AZOLÉ  
NEUTROPÉNIE  
RISQUE C. Glabrata / Krusei

Echinocandine

EN URGENCE

Fluconazole

- Retrait KT (à discuter si neutropénie)
- 2 semaines après négativation des hémocultures
- +/- résolution neutropénie

1. patient stable + évolution favorable: désescalade pour fluconazole si C. sensible
2. Neutropénie : désescalade à discuter
3. Adaptation au germe :
  - glabrata ⇔ échinocandine
  - Krusei ⇔ vorico ; échinocandine
  - Parapsilosis ⇔ fluconazole

# ENDOCARDITE SUR VALVE NATIVE et MECANIQUE

## ▶ ANTIFONGIQUE :

- **Ampho B/dérivés +/- flucytosine** (BIII)
- Ou autre antifongique à **posologie élevée** : (BIII)
  - Caspofungine (50-150 mg/j) , micafungine (100-150 mg/j) ; anidulafongine (100-200 mg/j)
- Désescalade par fluconazole possible (BIII)
  - Hémocultures stérilisées / Candida Sensible

## ▶ REMPLACEMENT VALVULAIRE si possible

## ▶ Durée de traitement :

- 6 s après remplacement valvulaire (au delà si abcès valve, embols)
- A vie si pas de chirurgie ⇔ fluconazole

# Conclusions

- ▶ Nouvelles recommandations prenant en compte :
  - Gravité du patient
  - Neutropénie
- ▶ Principe de désescalade par fluconazole
  - Fortement encouragé, surtout si « non-neutropénique »
    - Si évolution favorable
    - Si candida sensible
- ▶ « Abandon » de l'amphotéricine B et dérivés
- ▶ Pas de place pour le voriconazole en 1<sup>ère</sup> intention
- ▶ Pas de place pour les bi-thérapies
- ▶ Molécules de choix = échinocandine et fluconazole
- ▶ Mesures associées ++
  - Retrait des cathéters
  - Recherche de localisations secondaires (FO)